

ПРИ КОМОРБИДНОЙ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ ИНИЦИАЛЬНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ β_2 -АГОНИСТОВ СНИЖАЕТ РИСК БРОНХОСПАЗМА, ВЫЗВАННОГО β_1 -АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ

Е. В. Смолякова^{1,2}✉, Е. А. Синицын², К. А. Зыков^{1,2}

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова, Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

При лечении пациентов с кардиореспираторной патологией часто необходимо одновременное использование препаратов, воздействующих на β -адренорецепторы: β_1 -адреноблокаторы и β_2 -агонисты. Из-за возможности развития бронхоспазма у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями на фоне использования β_1 -адреноблокаторов, практикующие врачи нередко отказываются от их назначения. Целью работы было оценить функциональные параметры у пациентов с сердечно-сосудистыми и бронхообструктивными заболеваниями при различной последовательности назначения селективных β_1 -адреноблокаторов (бисопролола) и β_2 -агонистов длительного действия (формотерола). В пилотное одноцентровое проспективное исследование было включено 30 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и бронхообструктивными заболеваниями, длительность исследования составила 2 недели. Пациенты методом «конвертов» были разделены на две группы по 15 человек. Первая группа пациентов начинала старт терапии с приема β_2 -агониста длительного действия, а вторая группа — с приема селективного β_1 -адреноблокатора. На фоне приема β_1 -адреноблокатора пациентам проводили четырехчасовую спирометрическую пробу с оценкой параметров функции внешнего дыхания. Показано, что у начинающих старт терапии с приема селективного β_1 -адреноблокатора (бисопролола 2,5 мг) снижение ОФВ1 происходило у 33,3% человек, в то время как у принимающих бисопролол 2,5 мг на фоне недельного приема β_2 -агониста длительного действия процент выявленных случаев снижения ОФВ1 составил всего 7%. Таким образом, предварительное назначение β_2 -агонистов длительного действия, в частности формотерола, снижало риск бронхоспастического действия селективного β_1 -адреноблокатора — бисопролола у пациентов с кардиореспираторной патологией.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, бронхообструктивные заболевания, кардиореспираторная патология, β_1 -адреноблокаторы, β_2 -агонисты

Вклад авторов: Е. В. Смолякова — набор пациентов, обработка результатов, написание статьи; Е. А. Синицын — обсуждение результатов; К. А. Зыков — руководство лечением пациентов и обсуждение результатов исследования, написание статьи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (протокол № 220 от 31 октября 2016 г.).

✉ **Для корреспонденции:** Екатерина Владимировна Смолякова
Ореховый бульвар, д. 28, 115682, г. Москва, Россия; smolyakovak@mail.ru

Статья получена: 21.07.2023 **Статья принята к печати:** 04.09.2023 **Опубликована онлайн:** 28.09.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.033

INITIAL ADMINISTRATION OF β_2 -AGONISTS REDUCES THE RISK OF BRONCHOSPASM CAUSED BY β_1 -BLOCKERS IN COMORBID CARDIORESPIRATORY PATHOLOGY

Smolyakova EV^{1,2}✉, Sinitsyn EA², Zykov KA^{1,2}

¹ Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

² Pulmonology Research Institute of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

In the treatment of patients with cardiorespiratory pathology, it is often necessary to simultaneously administer drugs that affect β -adrenergic receptors: β_1 -adrenoblockers and β_2 -agonists. β_1 -blockers can trigger a bronchospasm in patients with bronchoobstructive diseases, therefore, practitioners often decide not to prescribe them. This work aimed to evaluate functional parameters of patients with cardiovascular and bronchoobstructive diseases in the context of different sequences of administration of selective β_1 -blockers (bisoprolol) and long-acting β_2 -agonists (formoterol). This prospective, single-center 2-week pilot study involved 30 individuals suffering from the aforementioned diseases. Using the envelopes method, we divided the patients into two groups of 15 people each. First group started therapy with a long-acting β_2 -agonist, second group — with a selective β_1 -adrenoblocker. While taking the β_1 -adrenoblocker, patients underwent a four-hour spirometric test enabling assessment of the external respiration function parameters. The tests and assessments have shown that the value of FEV1 went down in 33.3% of those who started therapy with a selective β_1 -adrenoblocker (bisoprolol 2.5 mg), and in the group that first took a long-acting β_2 -agonist for a week and then added bisoprolol 2.5 mg to the regimen the said value dropped in 7% of patients only. Thus, preceding long-acting β_2 -agonists, formoterol in particular, reduced the risk of bronchospastic incidents triggered by selective β_1 -adrenoblocker (bisoprolol) in patients with cardiorespiratory pathology.

Keywords: cardiovascular diseases, bronchoobstructive diseases, cardiorespiratory pathology, β_1 -adrenoblockers, β_2 -agonists

Author contribution: Smolyakova EV — recruitment of patients, processing of the results, article authoring; Sinitsyn EA — discussion of the results; Zykov KA — patient treatment management, discussion of the study results, article authoring.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Center for Cardiology named after academician Yevgeniy Chazov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Minutes № 220 of October 31, 2016)

✉ **Correspondence should be addressed:** Ekaterina V. Smolyakova
Orekhovy bulvar, 28, 115682, Moscow, Russia; smolyakovak@mail.ru

Received: 21.07.2023 **Accepted:** 04.09.2023 **Published online:** 28.09.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.033

Сердечно-сосудистые и бронхообструктивные заболевания, а именно бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), являются одними из основных проблем общественного здравоохранения у людей в возрасте 40 лет и старше

[1]. Причинами высокого роста коморбидной сердечно-сосудистой и бронхообструктивной патологий являются общие факторы риска, патофизиологические процессы, которые в совокупности утяжеляют течение заболеваний [2, 3]. С эпидемиологической точки зрения смертность

от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с ХОБЛ и БА занимает одно из первых мест [4]. Лечение пациентов с кардиореспираторной патологией основано на применении таких препаратов, как β_1 -адреноблокаторы и β_2 -агонисты, фармакологические эффекты которых обусловлены блокадой или активацией адренергической системы. Ввиду близкого расположения рецепторов и несто процентной селективности препаратов возможно развитие перекрестного рецепторного взаимодействия, которое нередко приводит к возникновению побочных эффектов и к неоптимальному медикаментозному лечению обоих состояний: недоназначению или отказу от патогномичной терапии [5].

Так, β_1 -адреноблокаторы широко применяют в лечении ССЗ, в частности у пациентов с ишемической болезнью сердца, нарушением ритма сердца и сердечной недостаточностью [6]. Существуют два типа β -адреноблокаторов: неселективные, который блокируют как β_1 -, так и β_2 -адренорецепторы, и селективные (кардиоселективные) β_1 -адреноблокаторы, которые действуют главным образом на β_1 -адренорецепторы. Традиционно существуют опасения по поводу назначения β -адреноблокаторов пациентам с сопутствующей ХОБЛ и БА ввиду возможного снижения жизненной емкости легких, развития бронхоспазма, снижения эффективности приема β_2 -агонистов короткого действия для купирования приступа, снижения эффективности лечения β_2 -агонистами длительного действия, обусловленных прямой блокадой β_2 -адренорецепторов гладкой мускулатуры бронхов. Поэтому предпочтение следует отдавать назначению кардиоселективных β_1 -адреноблокаторов [7, 8]. Стоит также отметить, что селективность β_1 -адреноблокаторов носит дозозависимый характер и с увеличением дозы препарата отмечается ее снижение [9]. Даже при приеме небиволола с селективностью 1:22-46 сохраняются риски развития бронхоспазма ввиду неравномерности распределения β -АР по органам и тканям.

В свою очередь β_2 -агонисты являются основными симптоматическими препаратами у пациентов с бронхообструктивной патологией. Однако в связи с наличием β_2 -адренорецепторов в сердце у пациентов, коморбидных по ССЗ, прием данной группы препаратов, особенно короткодействующих, может опосредовано через активацию симпатoadrenalовой системы провоцировать повышение артериального давления, увеличение частоты сердечного сокращения, а снижение концентрации калия крови на фоне увеличения дозировки данных препаратов, по мнению некоторых авторов, может быть причиной развития жизнеугрожающих аритмий [10].

В то же время, сочетанный прием селективных β_1 -адреноблокаторов и β_2 -агонистов показал снижение сердечно-сосудистых событий, за счет подавления тахикардии и гипертензии, связанных с лечением высокими дозами β_2 -агонистов, при обострении ХОБЛ и БА. Некоторые рандомизированные исследования, а также ряд проведенных метаанализов продемонстрировал снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХОБЛ и БА, принимающих β_1 -адреноблокаторы [11, 12]. Есть также данные, позволяющие предположить, что β_2 -агонисты могут снижать риск сердечно-сосудистых осложнений: за счет уменьшения остаточного объема воздуха в легких, сопровождающегося снижением инспираторной одышки [13]. Также улучшаются показатели податливости правого желудочка [13], снижается давление в легочной артерии [14], что приводит к снижению частоты обострений ХОБЛ и БА, которые связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью.

Таким образом, при лечении пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией зачастую требуется одновременное назначение селективного β_1 -адреноблокатора и β_2 -агониста. У практикующих врачей имеется запрос на практические рекомендации по порядку назначения этих препаратов при необходимости их совместного использования. Следует отметить, что

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ССЗ и БОЗ 1-й и 2-й групп (анамнестические данные)

Характеристика пациентов	Пациенты с ССЗ и БОЗ ($n = 15$), группа 1	Пациенты с ССЗ и БОЗ ($n = 15$), группа 2
Возраст, лет	65,9 \pm 10	68 \pm 10,3
Пол, мужчины/женщины, %	46,7 / 53,3	73,5 / 26,5
АГ I, II, III степени, %	0; 46,7; 53,3	0; 40%; 60,2.
ИБС I, II, III функциональный класс, %	6,6; 40; 0	26,7; 13,3; 20
ПИКС, %	26,7	40
НРС, %	46,7	26,7
БА, %	26,7	20
ХОБЛ, %	53,3	66,7
ХОБЛ + БА, %	20	13,3
АСТ, баллы	17,00 [15,50; 20,00]	17,00 [13,00; 18,00]
САТ, баллы	16,00 [14,00; 24,00]	22,00 [21,00; 25,00]
mMRC, баллы	2 [1,50; 3,00]	3,00 [2,00; 3,00]
Терапия БКК, %	40	53,3
Терапия иАПФ, %	13,3	26,7
Терапия БРА, %	73,5	60,2

Примечание: данные представлены в виде $M \pm SD$ и % от общего числа пациентов; * — $p < 0,05$; АГ — артериальная гипертензия; АСТ — asthma control test; БА — бронхиальная астма; БКК — блокаторы кальциевых каналов; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина-2; ИБС — ишемическая болезнь сердца; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; mMRC — modified medical research council dyspnea scale; НРС — нарушение ритма сердца; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; САТ — COPD assessment test; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с ССЗ и БОЗ 1-й и 2-й групп (данные лабораторно-инструментальных исследований)

Характеристика пациентов	Пациенты с ССЗ и БОЗ ($n = 15$), группа 1	Пациенты с ССЗ и БОЗ ($n = 15$), группа 2
ЭКП, мкг/л	21,9 ± 12,1	18,8 ± 15,2
СРБ, мг/л	18,8 ± 15,2	5,91 ± 7,5
СОЭ, мм/ч	12,9 ± 10,8	13,7 ± 13,5
Лейкоциты, 10^9 /л	8,2 ± 1,8	7,9 ± 1,4
Эритроциты, 10^9 /л	5,2 ± 0,9	4,9 ± 0,4
Эозинофилы, %	2,88 ± 2,07	3,99 ± 2,2
САД/ДАД, мм рт. ст.	128,8/79,8 ± 11/3,8	126,7/78 ± 8,8/5,5
ЧСС, уд/мин	70,9 ± 9	68,9 ± 10,1
ОФВ1, % от должного значения	73,2 ± 11,7	78,86 ± 17,3
ФЖЕЛ, % от должного значения	95,8 ± 19,6	96,7 ± 17,9

Примечание: данные представлены в виде $M \pm SD$; * — $p < 0,05$; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 с; САД — систолическое артериальное давление; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; ЭКП — эозинофильный катионный протеин; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ЧСС — частота сердечного сокращения.

доказательных данных о сравнительной безопасности и эффективности инициального назначения β -агонистов с последующим назначением β -блокаторов и подхода, предусматривающего первичное назначение β -блокаторов, в настоящий момент не существует. Целью работы было определить предпочтительную последовательность назначения селективных β_1 -адреноблокаторов (бисопролола) и β_2 -агонистов длительного действия (формотерола) у пациентов с сердечно-сосудистыми и бронхообструктивными заболеваниями на основании оценки функциональных параметров.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Было проведено пилотное, одноцентровое проспективное исследование 30 пациентов ($66,97 \pm 9,84$ лет, 18 мужчин, 12 женщин). Критерии включения: наличие ССЗ (артериальная гипертония, ишемическая болезнь

сердца, нарушение ритма сердца) и БОЗ (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких). Всем пациентам был показан прием селективного β_1 -адреноблокатора (бисопролола) и β_2 -агониста (формотерола).

Пациенты методом «конвертов» были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту, полу, принимаемой на момент включения в исследование терапии. В табл. 1 и 2 представлена клиническая характеристика пациентов [15].

В 1-й группе пациентам старт терапии начинали с приема β_1 -адреноблокатора – бисопролола в дозе 2,5 мг, во 2-й группе пациентам был инициально назначен прием длительно действующего β_2 -агониста — формотерола в дозе 12 мкг 2 раза в день. Через неделю в 1-й группе к терапии добавили прием формотерола, а во 2-й — бисопролола. При назначении первых доз препаратов проводили компьютерную спирометрию и заполнение специализированных тестов и опросников (рис. 1).

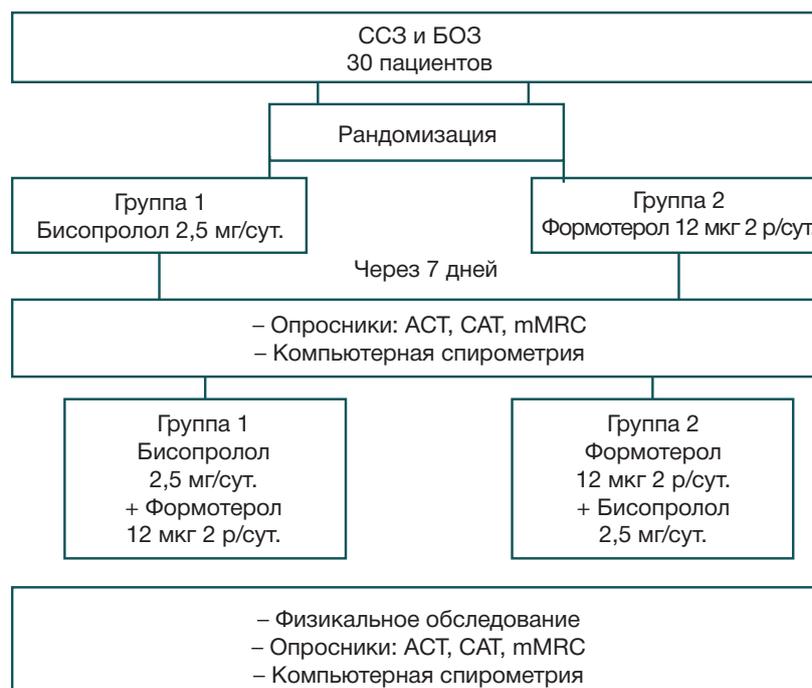


Рис. 1. Дизайн исследования. АД — артериальное давление; АСТ — Asthma Control Test; БОЗ — бронхообструктивные заболевания; САТ — COPD Assessment Test, mMRC — modified Medical Research Council Dyspnea Scale

Таблица 3. Динамика показателей опросников CAT, ACT и MRC у пациентов с ССЗ и БОЗ по группам

	ССЗ и БОЗ 1-й группы		ССЗ и БОЗ 2-й группы	
	исходно	через неделю	исходно	через неделю
ACT, баллы	17 [15,50; 20,00]	20 [19,00; 23,00]	17,00 [13,00; 18,00]	19,00 [17,00; 21,00]*
CAT, баллы	16 [14,00; 24,00]	13 [9,00; 15,00]	22,00 [21,00; 25,00]	17,00 [14,50; 21,50]*
mMRC, баллы	2 [1,50; 3,00]	1 [1,00; 2,00]	3,00 [2,00; 3,00]	2,00 [1,00; 2,50]*

Примечание: * — $p < 0,05$.

Компьютерную спирометрию проводили с использованием аппарата SuperSpiro (MICRO MEDICAL; Великобритания). Для оценки легочных величин использовали систему должных величин, разработанную в 1993 г. Европейским сообществом стали и угля (European Coal and Steel Community, ECSC).

Всем пациентам с целью предупреждения развития бронхоспазма перед назначением первой дозы β_1 -адреноблокатора проводили острую 4-часовую спирометрическую пробу. Принцип данной пробы заключается в оценке исходных параметров функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 с, ОФВ1/ФЖЕЛ) до приема препарата и через 30 мин, 90 мин, 150 мин и 240 мин после приема бисопролола 2,5 мг.

Участники исследования

Всего в исследование было включено 30 пациентов (66,97 ± 9,84 лет, 18 мужчин и 12 женщин), которые были разделены на две группы по 15 человек, сопоставимые между собой.

Критерии включения: наличие у пациента ССЗ и БОЗ в состоянии компенсации и отсутствие острой патологии на момент включения; наличие достоверного диагноза БА, установленного в соответствии с общепринятыми клинико-лабораторными и функциональными критериями (GINA 2017 [16]); наличие диагноза ХОБЛ на основании критериев GOLD 2017 [17]; наличие подписанного письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: тяжелые ССЗ (острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда менее 6 месяцев до включения в исследование, нестабильная стенокардия); обострение ХОБЛ, БА менее чем за 1 месяц до включения в исследование; противопоказания к назначению селективных β_1 -адреноблокаторов и

β_2 -агонистов; онкологические заболевания; беременность, грудное вскармливание; клинические состояния, которые, по мнению врача, мешают участию в исследовании.

Исследование было проведено на базе ФГБУ «НМИЦК имени академика Е. И. Чазова» Минздрава России в отделении гипертонии. Продолжительность исследования составила 2 недели. Основным исход исследования — оценка функциональных параметров у коморбидных пациентов при различной последовательности назначения селективных β_1 -адреноблокаторов и β_2 -агонистов длительного действия.

Статистический анализ

Исследование носило пилотный характер, в связи с чем мощность выборки не определяли. Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы PSP 1.2.0 (проект GNY; США). С целью проверки гипотез о характере распределения был проведен тест Колмогорова–Смирнова. Для количественных переменных в случае нормального распределения использовали среднее ± стандартное отклонение или медиану и перцентили [25; 75] для непараметрических показателей. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении острой 4-часовой спирометрической пробы достоверно значимого снижения уровня ФЖЕЛ и ОФВ1 (более 20% от исходного), а также субъективного ухудшения состояния по данным опросников ACT, CAT, mMRC (табл. 3) в целом по группам у пациентов с кардиореспираторной патологией выявлено не было. Однако при анализе данных всех пациентов было отмечено, что назначение бисопролола 2,5 мг/сут. у 29 пациентов из 30 приводило к обратимому снижению уровня ОФВ1,



Рис. 2. Распределение пациентов с наибольшим снижением ОФВ1 (процент от должного значения) в различные периоды времени в группе ССЗ и БОЗ

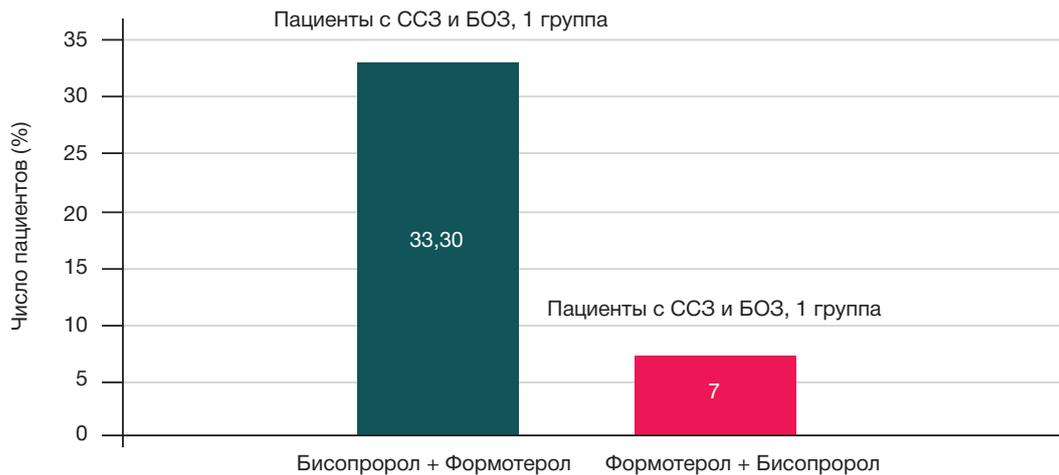


Рис. 3. Число пациентов ССЗ и БОЗ со снижением ОФВ1 более чем 2% от должного

максимально было зарегистрировано снижение ОФВ1 до 300 мл и 17% с восстановлением до исходного уровня после проведения бронходилатационного теста с сальбутамолом 400 мг (рис. 2). Чаще всего снижение ОФВ1 в абсолютных и величинах и в % от должного регистрировалось через 30 мин и через 240 мин после инициального приема бисопролола 2,5 мг. При расчетах мы учитывали снижение уровня ОФВ1 более 2% от исходного (рис. 2), что позволяет исключить погрешность измерения.

При статистической обработке данных пациентов по группам был выявлен больший процент снижения ОФВ1 среди пациентов 1-й группы, начинающих старт терапии с приема селективного β_1 -адреноблокатора (бисопролола 2,5 мг) — 33,3% человек. В то время как среди пациентов 2-й группы, где инициально пациенты получали β_2 -агонист длительного действия (формотерол 24 мкг) и только после 7 дней бронходилатационной терапии начинали прием бисопролола 2,5 мг, число пациентов со снижением ОФВ1 достигло всего 7% (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблемы лекарственной терапии сочетанной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии, в частности ХОБЛ и БА, остаются актуальными по настоящее время. Необходимость применения β_1 -адреноблокаторов у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями остается предметом дискуссий. Проведенный метаанализ обсервационных исследований, объединивший 15 когортных исследований со сроком наблюдения до 7,2 лет по применению β_1 -адреноблокаторов у пациентов с ССЗ и БОЗ, продемонстрировал, что эти препараты приводят к значительному снижению смертности и обострений БОЗ [18]. Результаты этого анализа подтверждают два других крупных исследования. Одно из них показало, что кардиоселективные β_1 -адреноблокаторы повышают ответ на прием β_2 -агонистов и не вызывают клинически значимых побочных эффектов со стороны респираторной системы [7], согласно другому, прием β_1 -адреноблокаторов снижает общую смертность и внезапную сердечную смерть за счет снижения частоты сердечных сокращений и продления диастолического периода сердечного цикла, что улучшает перфузию миокарда [19]. Но даже несмотря на эти данные, у некоторых пациентов фиксируется снижение показателей жизненной емкости легких при инициальном приеме β_1 -адреноблокаторов. Это нашло подтверждение в полученных нами результатах, где

при полном клиническом благополучии и отсутствии субъективного ухудшения состояния у коморбидных пациентов ССЗ и БОЗ происходило обратимое снижение ОФВ1 максимально до 300 мл и 7% от исходных данных. Авторы одной из ранних работ также регистрировали среди пациентов с кардиореспираторной патологией снижение ОФВ1 в острой 4-часовой спирометрической пробе, а процент пациентов со значимым снижением ОФВ1 более 20% составил 6,4%. Однако в данной работе подчеркивалось, что длительный прием селективных β_1 -адреноблокаторов (бисопролола) не приводил к достоверному снижению ОФВ1 и ФЖЕЛ по результатам спирометрии [20].

Принимая во внимание полученные нами результаты, пациентам, находящимся в группе высокого риска развития бронхоспазма, которым требуется назначение β_1 -адреноблокатора, можно рекомендовать проведение острой 4-часовой пробы в условиях стационара. Это поможет практикующим врачам инициировать прием β -блокаторов пациентам, начиная с малых доз и придерживаться постепенного их титрования.

Несмотря на недостаточную статистическую мощность нашего исследования для формирования однозначного вывода, было продемонстрировано преимущество инициального назначения β_2 -агониста длительного действия с целью снижения риска развития бронхоспастического компонента у пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией, нуждающихся в постоянном и длительном приеме β_1 -адреноблокаторов. Безусловно, данное заключение требует проведения более широких клинических исследований, конечной точкой которых будет определение вариабельности ОФВ1 на фоне различной тактики одновременного назначения селективных β_1 -адреноблокаторов и β_2 -агонистов.

Ограничение исследования

Ограничением исследования является малая выборка пациентов. Однако стоит отметить, что несмотря на небольшой набор были получены достоверные результаты, которые требуют дальнейших исследований в этой области с достаточной статистической мощностью.

ВЫВОДЫ

Несмотря на тесные патогенетические связи ССЗ и БОЗ и наличие клинических рекомендаций по лечению данной

коморбидной патологии, в повседневной врачебной практике по настоящее время приходится сталкиваться с трудностями в подборе терапии данным пациентам. Проведенная нами работа показала, что при одновременном приеме β_2 -агонистов и β_1 -адреноблокаторов порядок назначения препаратов имеет значение. Предварительное

назначение β_2 -агонистов длительного действия, в частности формотерола, снижает риск бронхоспастического действия селективного β_1 -адреноблокатора биспролола у пациентов с кардиореспираторной патологией. Это явление заслуживает внимания для проведения дальнейших исследований на большей выборке пациентов.

Литература

- World Health Organization. 2022. Available from: <https://www.who.int>.
- Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG, Lange P. Coronary heart disease and heart failure in asthma, COPD and asthma-COPD overlap. *BMJ Open Respir Res.* 2020; 7 (1): e000470. DOI: 10.1136/bmjresp-2019-000470. PMID: 33371008; PMCID: PMC7011896.
- Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *Eur Respir Rev.* 2018; 27 (149): 180057. DOI: 10.1183/16000617.0057-2018. Erratum in: *Eur Respir Rev.* 2018; 27 (150): PMID: 30282634; PMCID: PMC9488649.
- Shnoda M, Gajjar K, Ivanova V. COPD and Cardiovascular Disease: A Review of Association, Interrelationship, and Basic Principles for Integrated Management. *Crit Care Nurs Q.* 2021; 44 (1): 91–102. DOI: 10.1097/CNQ.0000000000000342. PMID: 33234862.
- Arcoraci V, Squadrito F, Rottura M, Barbieri MA, Pallio G, Irrera N, et al. Beta-Blocker use in older hospitalized patients affected by heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an Italian survey from the REPOSI register. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 876693. DOI: 10.3389/fcvm.2022.876693. PMID: 35651906; PMCID: PMC9149000.
- Небиеридзе Д. В. Актуальные вопросы применения β -адреноблокаторов в различных клинических ситуациях. *Медицинский совет.* 2018; 12: 12–17. DOI 10.21518/2079-701X-2018-12-12-17.
- GOLD, 2023. Available from: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>.
- GINA, 2023. Available from: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>.
- Reiter MJ. Cardiovascular drug class specificity: beta-blockers. *Prog Cardiovasc Dis.* 2004; 47: 11–33.
- Guhan AR, Cooper S, Osborne J, Lewis S, Bennett J, Tattersfield AE. Systemic effects of formoterol and salmeterol: a dose-response comparison in healthy subjects. *Thorax.* 2000; 55 (8): 650–6. DOI: 10.1136/thorax.55.8.650. PMID: 10899240; PMCID: PMC1745819.
- Yang YL, Xiang ZJ, Xiang RL. Increasing the prescription rate of β -blockers is beneficial for patients with chronic obstructive pulmonary and cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2021; 42 (34): 3409. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab239. PMID: 33948636.
- Gulea C, Quint JK, Zakeri R. Clinical and methodological considerations when interpreting meta-analyses of beta-blocker use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J.* 2021; 42 (34): 3407–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab217. PMID: 33948644.
- Santus P, Radovanovic D, Di Marco S, et al. Effect of indacaterol on lung deflation improves cardiac performance in hyperinflated COPD patients: an interventional, randomized, double-blind clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015; 10: 1917–23.
- Cazzola M, Mantero A, Santus P, et al. Dopplerechocardiographic assessment of the effects of inhaled long-acting β_2 -agonists on pulmonary artery pressure in COPD patients. *Pulm Pharmacol Ther.* 2007; 20: 258–64.
- Смолякова Е. В. Влияние терапии селективным β_1 -адреноблокатором и β_2 -агонистом на изменение характеристик β -адренорецепторов у пациентов с кардиореспираторной патологией (диссертация). 2019.
- GINA, 2017. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2017-GINA.pdf>.
- GOLD, 2017. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/02/wms-GOLD-2017-FINAL.pdf>.
- Du Q, Sun Y, Ding N, Lu L, Chen Y. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2014; 9 (11): e113048. DOI: 10.1371/journal.pone.0113048.
- Gulea C, Zakeri R, Alderman V, Morgan A, Ross J, Quint JK. Beta-blocker therapy in patients with COPD: a systematic literature review and meta-analysis with multiple treatment comparison. *Respir Res.* 2021; 22 (1): 64. DOI: 10.1186/s12931-021-01661-8. PMID: 33622362; PMCID: PMC7903749.
- Назаров Б. М. Изучение безопасности и эффективности лечения селективным β -адреноблокатором больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в сочетании с бронхообструктивными заболеваниями (диссертация). 2014.

References

- World Health Organization. 2022. Available from: <https://www.who.int>.
- Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG, Lange P. Coronary heart disease and heart failure in asthma, COPD and asthma-COPD overlap. *BMJ Open Respir Res.* 2020; 7 (1): e000470. DOI: 10.1136/bmjresp-2019-000470. PMID: 33371008; PMCID: PMC7011896.
- Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *Eur Respir Rev.* 2018; 27 (149): 180057. DOI: 10.1183/16000617.0057-2018. Erratum in: *Eur Respir Rev.* 2018; 27 (150): PMID: 30282634; PMCID: PMC9488649.
- Shnoda M, Gajjar K, Ivanova V. COPD and Cardiovascular Disease: A Review of Association, Interrelationship, and Basic Principles for Integrated Management. *Crit Care Nurs Q.* 2021; 44 (1): 91–102. DOI: 10.1097/CNQ.0000000000000342. PMID: 33234862.
- Arcoraci V, Squadrito F, Rottura M, Barbieri MA, Pallio G, Irrera N, et al. Beta-Blocker use in older hospitalized patients affected by heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an Italian survey from the REPOSI register. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 876693. DOI: 10.3389/fcvm.2022.876693. PMID: 35651906; PMCID: PMC9149000.
- Nebieridze DV. Aktual'nye voprosy primeneniya β -adrenoblokatorov v razlichnykh klinicheskikh situatsiyah. *Medicinskij sovet.* 2018; 12: 12–17. DOI 10.21518/2079-701X-2018-12-12-17. Russian.
- GOLD, 2023. Available from: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>.
- GINA, 2023. Available from: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>.
- Reiter MJ. Cardiovascular drug class specificity: beta-blockers. *Prog Cardiovasc Dis.* 2004; 47: 11–33.
- Guhan AR, Cooper S, Osborne J, Lewis S, Bennett J, Tattersfield AE. Systemic effects of formoterol and salmeterol: a dose-response comparison in healthy subjects. *Thorax.* 2000; 55 (8): 650–6. DOI: 10.1136/thorax.55.8.650. PMID: 10899240; PMCID: PMC1745819.
- Yang YL, Xiang ZJ, Xiang RL. Increasing the prescription rate of β -blockers is beneficial for patients with chronic obstructive pulmonary and cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2021; 42 (34): 3409. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab239. PMID: 33948636.
- Gulea C, Quint JK, Zakeri R. Clinical and methodological considerations when interpreting meta-analyses of beta-blocker use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J.* 2021; 42 (34): 3407–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab217. PMID: 33948644.

- 3407–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab217. PMID: 33948644.
13. Santus P, Radovanovic D, Di Marco S, et al. Effect of indacaterol on lung deflation improves cardiac performance in hyperinflated COPD patients: an interventional, randomized, double-blind clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015; 10: 1917–23.
 14. Cazzola M, Mantero A, Santus P, et al. Doppler echocardiographic assessment of the effects of inhaled long-acting β 2-agonists on pulmonary artery pressure in COPD patients. *Pulm Pharmacol Ther.* 2007; 20: 258–64.
 15. Smolyakova EV. Vliyaniye terapii selektivnym β 1-adrenoblokatorom i β 2-agonistom na izmeneniye harakteristik β -adrenoreceptorov u pacientov s kardiorespiratornoj patologiej (dissertaciya). 2019. Russian.
 16. GINA, 2017. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2017-GINA.pdf>.
 17. GOLD, 2017. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/02/wms-GOLD-2017-FINAL.pdf>.
 18. Du Q, Sun Y, Ding N, Lu L, Chen Y. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2014; 9 (11): e113048. DOI: 10.1371/journal.pone.0113048.
 19. Gulea C, Zakeri R, Alderman V, Morgan A, Ross J, Quint JK. Beta-blocker therapy in patients with COPD: a systematic literature review and meta-analysis with multiple treatment comparison. *Respir Res.* 2021; 22 (1): 64. DOI: 10.1186/s12931-021-01661-8. PMID: 33622362; PMCID: PMC7903749.
 20. Nazarov BM. Izuchenie bezopasnosti i ehffektivnosti lecheniya selektivnym β -adrenoblokatorom bol'nyh s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami v sochetanii s bronhoobstruktivnymi zabolevaniyami (dissertaciya). 2014. Russian.